



**PERBEDAAN KUALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
PADA ANAK DENGAN DEMAM TIFOID DI KELAS III DAN
NON KELAS III**

(Penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Tahun 2011)

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**WILMA MONICA SOEGIJANTO
G2A009120**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2013**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**PERBEDAAN KUALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA ANAK
DENGAN DEMAM TIFOID DI KELAS III DAN NON KELAS III**

(Penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Tahun 2011)

Disusun oleh

**WILMA MONICA SOEGIJANTO
G2A009120**

Telah disetujui

Semarang, 2 September 2013

Dosen Pembimbing I



dr. MMDEAH Hapsari, Sp.A(K)

NIP. 196104221987102001

Dosen Pembimbing II



**Dr.dr. Selamat Budijitno, Msi.Med,
Sp.B,Sp.B(K)onk**

NIP. 197108072008121001

Penguji



**dr. Ninung Rose DK, Msi.Med, Sp.A(K)
NIP. 197305182008012008**

Ketua Penguji



**dr. Helmia Farida, Sp.A, M.Kes
NIP. 196612132001122001**

PERBEDAAN KUALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA ANAK DENGAN DEMAM TIFOID DI KELAS III DAN NON KELAS III (Penelitian Di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Tahun 2011)

Wilma Monica Soegijanto¹, MMDEAH HAPSARI², Selamat Budijitno³

ABSTRAK

Latar Belakang: Demam tifoid masih merupakan masalah kesehatan yang penting di berbagai negara berkembang, terutama Indonesia. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik sehingga diperlukan evaluasi perbedaan penggunaan antibiotik terutama di ruang perawatan kelas 3 dan non kelas 3 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik secara kualitas pada demam tifoid di kelas 3 dan non kelas 3 bangsal anak RSUP Dr. Kariadi pada periode Januari – Desember 2011.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional klinik dengan design *cross sectional*. Kualitas dinilai dengan menggunakan kategori Gyssens, 2011. Uji beda menggunakan uji *chi-square*.

Hasil: Rasionalitas penggunaan antibiotik secara kualitas pada pasien anak dengan demam tifoid pada kelas 3 bangsal anak RSUP Dr. Kariadi sebesar 43,6% dan pada non kelas 3 sebesar 8,1%. Proporsi rasionalitas penggunaan antibiotik pada kelas 3 bangsal anak RSUP Dr. Kariadi lebih tinggi dibandingkan dengan non kelas 3.

Kesimpulan: Terdapat ketidaktepatan penggunaan antibiotik terutama di non kelas 3 Bangsal Anak RSUP Dr. Kariadi.

Kata Kunci: Rasionalitas penggunaan antibiotik, kualitas, kategori Gyssens.

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

³ Staf pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

THE DIFFERENT OF THE QUALITY OF ANTIBIOTIC USAGE IN CHILDREN WITH THYPOID FEVER IN THIRD CLASS AND NON THIRD CLASS

(A research in Dr. Kariadi Hospital Semarang in 2011)

ABSTRACT

Background: Typhoid fever still becomes an important problem in all of developing countries, especially in Indonesia. The usage of irrational antibiotic could cause bacterial resistance against antibiotic, thus an evaluation about the quality of antibiotic usage is needed.

Aim: This research was aimed to study about the quality of antibiotic usage in typhoid fever from third class and non third class of Pediatric Department in Dr. Kariadi Hospital.

Method: This was a clinical observational with cross sectional study. The quality of antibiotic usage was assessed using Gyssens category, 2011. Statistical analysis used was chi square

Result: The quality of antibiotic usage in the third class of Pediatric Department ward was 43,6% while in the non third class was 8,1%. The rationality proportion in third class at Dr. Kariadi Hospital's Pediatric Ward was higher compared to the non third class.

Conclusion: There was some inappropriate usage of antibiotic especially in the non third class of Dr. Kariadi Hospital's Pediatric Ward.

Keywords: rationality of antibiotic usage, quality, Gyssens category.

PENDAHULUAN

Demam tifoid masih merupakan masalah kesehatan yang penting di berbagai negara sedang berkembang. Besarnya angka pasti kasus demam tifoid di dunia ini masih sukar untuk ditentukan, sebab penyakit ini dikenal mempunyai gejala dengan spektrum klinisnya yang sangat luas. Sedangkan Indonesia hingga saat ini masih merupakan daerah endemis untuk penyakit ini. Angka kejadian demam tifoid di Indonesia pada anak-anak umur 3 tahun sampai 19 tahun masih tinggi, yakni 91%.¹ Secara klinis manifestasi klinis demam tifoid pada anak lebih ringan dari pada demam tifoid pada dewasa, beberapa rumah sakit di Indonesia melaporkan angka mortalitas demam tifoid pada anak sekitar 1-5%.² Resistensi tubuh pada anak yang masih rendah, jumlah bakteri yang masuk, virulensi maupun resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi*, menyebabkan demam tifoid kadang kala menjadi berat.³

Pengobatan antibiotik merupakan pengobatan utama karena pada dasarnya patogenesis infeksi *Salmonella typhi* berhubungan dengan keadaan bakteriemia.¹ Antibiotik empiris yang akan diberikan dipilih berdasarkan derajat keparahan penyakit, kemudahan pemberian, dengan memperhatikan sensitivitas terhadap *Salmonella typhi*. Keberhasilan pengobatan juga didukung oleh terapi suportif dan pemantauan perjalanan penyakit.³

Penggunaan antibiotik yang tidak benar dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik yang digunakan. Selain itu, penggunaan yang tidak bijak dapat meningkatkan toksisitas dan efek samping obat. Di rumah sakit, dimana penggunaan antibiotik biasanya dalam jumlah besar, resistensi bakteri terhadap beberapa antibiotik sering terjadi dan menjadi masalah utama dalam upaya perawatan pasien. Jika bakteri yang telah mengalami kekebalan tersebut menyerang, hal tersebut akan menyebabkan memanjangnya waktu tinggal di rumah sakit, peningkatan biaya perawatan dan dapat pula meningkatkan mortalitas.^{4,5}

Berdasarkan penelitian terdahulu tentang rasionalitas penggunaan antibiotik di bangsal anak di RSUP Dr. Kariadi pada periode Agustus – Desember 2011, didapatkan kualitas penggunaan antibiotik sebesar 55,1% memenuhi skor Gyssens

0. Pada penelitian ini juga didapatkan nilai yang lebih besar pada kelas 3 dibandingkan dengan kelas 2 pada kategori Gyssens IVA yaitu terdapat antibiotik lain yang lebih efektif. Sedangkan pada kategori Gyssens IVC yaitu ada antibiotik lain yang lebih murah, didapatkan nilai yang lebih besar pada kelas 2 bila dibandingkan dengan kelas 3.

Pada penelitian ini juga didapatkan banyak pasien yang didiagnosis menderita demam tifoid. Akan tetapi, dari sampel penelitian tidak didapatkan persebaran kloramfenikol di kelas 2 bangsal anak dan lebih banyak ditemukan persebaran seftriakson untuk pasien demam tifoid di kelas 2.⁶ Hal ini bertentangan dengan protap terbaru yang masih menggunakan kloramfenikol sebagai lini pertama.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data kualitas penggunaan antibiotik pada anak dengan demam tifoid di RSUP Dr. Kariadi, mendapatkan data kualitas penggunaan antibiotik pada anak dengan demam tifoid yang memenuhi kriteria 0 menurut Gyssens 2001 pada bangsal kelas III dan non kelas III serta menguji perbedaan kualitas penggunaan antibiotik pada anak dengan demam tifoid di bangsal kelas III dan non kelas III.

METODE

Rancangan penelitian ini menggunakan pendekatan belah lintang yang dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi Semarang selama bulan Maret-Juni 2013. Responden dipilih dengan *simple random sampling*. Data diperoleh dari data sekunder berupa rekam medik pasien yang telah didiagnosa klinis sebagai pasien demam tifoid.

Pada penelitian ini didapatkan 44 responden sebagai sampel penelitian dengan kriteria inklusi berupa data rekam medik pasien anak dengan demam tifoid rawat inap kelas III dan non kelas III pada tahun 2011 yang menerima antibiotik. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien anak dengan demam tifoid yang mendapat antibiotik namun memaksa pulang sebelum program pemberian selesai, pasien anak dengan diagnosis sekunder dan data rekam medik yang kurang lengkap. Variabel bebas penelitian ini adalah kelas perawatan RSUP Dr. Kariadi,

sedangkan variabel tergantungnya adalah rasionalitas penggunaan antibiotik. Analisis data menggunakan uji *chi-square*.

HASIL

Karakteristik dan Distribusi Responden

Hasil penelitian pada periode Januari sampai Desember 2011 didapatkan 44 rekam medik dengan karakteristik subjek penelitian yang dapat dilihat pada Tabel 1. Dari 44 rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan 55 persepsan antibiotik yang tercatat pada bangsal kelas 3 dan 74 persepsan pada bangsal non kelas 3. Sampel terbanyak berusia antara 0-5 tahun pada kelas 3 dan non kelas 3 dengan jenis kelamin terbanyak laki-laki pada kelas 3 dan perempuan pada non kelas 3. Persepsan terbanyak di kelas 3 adalah kloramfenikol sedangkan pada non kelas 3 banyak digunakan seftriakson. Pada kelas 3 banyak dilakukan kultur urin sementara distribusi upaya diagnostik berupa *tubex test* telah dilakukan di kelas 3 dan non kelas 3. Berdasarkan 44 catatan medik yang masuk kriteria inklusi, tidak didapatkan isolate *S. typhi* yang positif.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

	Kelas 3 (%)	Non Kelas 3 (%)	Total Kelas 3 dan Non Kelas 3 (%)
Usia			
0 – 5 tahun	15 (68.2)	11 (50)	26 (59.1)
6 – 10 tahun	5 (22.7)	7 (31.8)	12 (27.3)
11 – 15 tahun	2 (9.1)	4 (18.2)	6 (13.6)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	7 (31.8)	13 (59.1)	20 (47.7)
Perempuan	15 (68.2)	9 (40.9)	24 (52.3)
Jenis Antibiotik			
Kloramfenikol	31 (70.5)	2 (5.7)	33 (41.8)
Ampisilin	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.3)
Seftriakson	5 (11.4)	12 (34.3)	17 (21.5)
Tiamfenikol	0 (0)	5 (14.3)	5 (6.3)
Sefiksim	3 (6.8)	5 (14.3)	8 (10.1)
Tiamisin	1 (2.3)	3 (8.6)	4 (5.1)
Sefotaksim	1 (2.3)	7 (20.0)	8 (10.1)
Amoksisilin	3 (6.8)	0 (2.3)	3 (3.8)

	Kelas 3 (%)	Non Kelas 3 (%)	Total Kelas 3 dan Non Kelas 3 (%)
Test Tubex			
Terdapat program <i>Tubex test</i>	22 (100)	19 (86.4)	41 (93.2)
Tidak terdapat program <i>Tubex test</i>	0 (0)	3 (13.6)	3 (6.8)
Kultur darah/ urin			
Terdapat program kultur darah/ urin	14 (63.6)	4 (18.2)	18 (40.9)
Tidak terdapat program kultur darah/ urin	8 (36.4)	18 (81.8)	26 (59.1)
Total	22 (100)	22 (100)	44 (100)

Kualitas Penggunaan Antibiotik

Hasil penilaian kualitas penggunaan antibiotik selama periode Januari sampai Desember 2011 yang dilakukan oleh seorang *reviewer* berdasarkan kriteria Gyssens, 2011, didapatkan nilai rasionalitas penggunaan antibiotik secara kualitas pada anak dengan demam tifoid dengan jumlah 30 persepsan di kelas 3 dan non kelas 3 sebesar 23.3% seperti yang tersaji pada tabel 2.

Tabel 2. Skor Gyssens untuk penggunaan antibiotik pada kelas 3 dan non kelas 3

Kriteria Gyssens	Kelas 3 (%)	Non Kelas 3 (%)	Total Kelas 3 dan Non Kelas 3 (%)
0 : Penggunaan antibiotik tepat / rasional	24 (43.6)	6 (8.1)	30 (23.3)
IIA : Dosis penggunaan antibiotik yang tidak tepat	6 (10.9)	9 (12.2)	15 (11.6)
IIB : Interval pemberian antibiotik yang tidak tepat	1 (1.8)	0 (0)	1 (0.8)
IIIA : Pemberian antibiotik terlalu lama	1 (1.8)	0 (0)	1 (0.8)
IIIB : Pemberian antibiotik terlalu singkat	6 (10.9)	10 (13.5)	16 (12.4)
IVA : Ada antibiotik lain yang lebih efektif	5 (9.1)	11 (14.9)	16 (12.4)
IVC : Ada antibiotik lain yang lebih murah	6 (10.9)	19 (25.7)	25 (19.4)
IVD: Ada antibiotik lain yang lebih spesifik	6 (10.9)	19 (25.7)	25 (19.4)
Total	55 (100)	74 (100)	129 (100)

Hasil analisis dengan uji statistik *chi-square* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelas perawatan dan kualitas penggunaan antibiotik dengan $p = 0,001$.

PEMBAHASAN

Kualitas Penggunaan Antibiotik

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik dengan menggunakan alur Gyssens, dkk, 2001 yang terbagi dalam 0-V dan dinyatakan dalam presentase.^{8,9} Pada penelitian ini didapatkan hasil sebesar 57,9% yang memenuhi kategori Gyssens 0 (rasional) pada bangsal perawatan kelas 3 dan 30,3% peresepan antibiotik yang rasional pada bangsal perawatan non kelas 3 sehingga total rasionalitas kedua kelompok tersebut adalah 41,6%. Penelitian yang terdahulu tentang rasionalitas penggunaan antibiotik sebelum dan sesudah Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA) pada tahun 2011 menyatakan tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik sesudah pelatihan adalah 49%.¹⁰ Sedangkan pada penelitian lainnya tentang rasionalitas penggunaan antibiotik pada periode Agustus – Desember 2011 menyatakan sebanyak 68,7% penggunaan antibiotik pada kelas 3 memenuhi kategori Gyssens 0.⁶ Akan tetapi, penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan kedua penelitian diatas karena perbedaan sampel dan pada penelitian ini hanya pada pasien dengan diagnosis demam tifoid saja.

Tingginya nilai kategori IVC (antibiotik lain yang lebih murah) dan nilai kategori IVD (antibiotik lain yang lebih spesifik) yang lebih besar pada non kelas 3 kemungkinan dapat dipengaruhi oleh ketidakpercayaan dokter bahwa kloramfenikol masih sensitif terhadap *S. typhi*. Pengaruh dari promosi obat dari beberapa perusahaan farmasi kemungkinan dapat mempengaruhi nilai kategori IV C. Selain itu dapat dipengaruhi oleh ketakutan dokter akan kejadian relaps yang lebih tinggi pada kloramfenikol.¹¹

Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa seftriakson sebagai terapi empiris pada pasien demam tifoid secara bermakna dapat mengurangi lama pengobatan dibandingkan dengan pemberian jangka panjang kloramfenikol dan efek samping, angka kekambuhan yang lebih rendah serta lama demam turun yang lebih cepat pada seftriakson. Akan tetapi penelitian ini menyimpulkan bahwa seftriakson terbukti dapat dijadikan antibiotik pilihan utama pada kasus *Multi Drug Resistance* (MDRST).¹²

Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak dengan Demam Tifoid di Kelas 3 dan Non Kelas 3

Sebagai salah satu upaya untuk meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik, RSUP Dr. Kariadi memiliki Tim PPRA dan Pedoman Penggunaan Antibiotik pada demam tifoid. Protap tersebut menyatakan bahwa kloramfenikol masih merupakan pilihan antibiotik utama atau sebagai terapi definitif pada demam tifoid tanpa komplikasi dengan lama pemberian sekitar 10 hingga 14 hari. Pemberian seftriakson untuk demam tifoid tanpa komplikasi ditujukan untuk pasien kiriman rumah sakit lain yang telah menerima pengobatan lini pertama (kloramfenikol).⁷ Terdapat beberapa keuntungan terapi kloramfenikol pada demam tifoid, antara lain harganya yang murah, mudah diperoleh, jarang menimbulkan efek samping dalam pemakaian yang singkat, demam turun dalam waktu singkat, meningkatkan angka kesembuhan serta menurunkan angka mortalitas.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan penggunaan seftriakson sebagai lini pertama lebih banyak terjadi di bangsal non kelas 3 (12 pemberian antibiotik). Peresepan kloramfenikol sebagai lini pertama hanya ditemukan pada satu pasien dengan demam tifoid di bangsal non kelas 3 dan pada pasien lain kloramfenikol digunakan sebagai obat oral (obat pulang).

Berbeda dengan non kelas 3, pada kelas 3 dengan total 44 pemberian antibiotik, didapatkan 31 pemberian antibiotik menggunakan kloramfenikol dengan rincian 17 pemberian antibiotik sebagai lini pertama, 2 pemberian sebagai lini kedua dan 12 pemberian antibiotik sebagai obat pulang. Hal ini kemungkinan dapat dipengaruhi oleh tingkat kepatuhan dokter PPDS (Program Pendidikan Dokter Spesialis) yang bertugas di kelas 3. Hasil temuan ini juga didukung dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tidak ada pemberian kloramfenikol di kelas 2 bangsal anak dan lebih banyak ditemukan pemberian seftriakson untuk pasien dengan demam tifoid di kelas 2.⁶

Sebanyak 3 pemberian seftriakson sebagai lini pertama pengobatan demam tifoid di kelas 3. Pasien pertama yang menggunakan seftriakson tersebut mengalami tonsilofaringitis akut serta kejang demam simplek. Pasien kedua mengalami *febris*

selama 7 hari dengan gizi buruk, faringitis akut serta demam berdarah dengue derajat 1. Pasien ketiga mengalami febris selama 14 hari sehingga kemungkinan pasien ini telah mendapatkan terapi kloramfenikol sebelumnya atau merupakan pasien rujukan dari rumah sakit lain. 2 pemberian seftriakson lainnya merupakan pengobatan lini 2 setelah pemberian kloramfenikol.

Selain seftriakson, sebanyak 8 pemberian antibiotik di bangsal non kelas 3 menggunakan sefotaksim dengan 7 diantaranya menggunakan antibiotik ini sebagai lini pertama. Hal ini bertentangan dengan protap terbaru yang menyatakan bahwa penggunaan sekotaksim perlu dikurangi karena dapat meningkatkan kejadian resistensi terhadap bakteri yang memproduksi *extended-spectrum β -lactamases (ESBL)*.¹³

Meskipun banyak klinisi yang menggunakan tiamfenikol sebagai pengganti kloramfenikol, artikel tentang hubungan tiamfenikol dengan demam tifoid hanya terdapat 5 artikel dan artikel terakhir dimuat pada tahun 1983.¹⁴ Akan tetapi, pada penelitian ini ditemukan ada 4 pasien pada non kelas 3 yang mendapatkan tiamfenikol sebagai terapi definitif dan 1 pasien mendapatkan tiamfenikol sebagai obat pulang.

Salah satu pasien di bangsal non kelas 3 menggunakan salah satu merek dagang setriakson sebagai lini pertama pengobatan meskipun diagnosis sementara saat masuk adalah observasi febris dan didiagnosis keluar sebagai demam tifoid tanpa adanya penyakit penyerta lain atau komplikasi. Pasien tersebut hanya mendapatkan terapi selama 3 hari. Selain dari segi biaya yang lebih besar untuk obat tersebut, pengobatan ini juga tidak sesuai dengan protap pengobatan demam tifoid serta pengobatan tersebut terlalu singkat meskipun pasien tersebut telah melakukan pemeriksaan laboratorium dengan hasil tubex +6.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain metode penelitian yang digunakan adalah retrospektif sehingga memiliki kelemahan pada penulisan catatan medik yang tidak lengkap.⁹

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari hasil penelitian didapatkan proporsi kualitas penggunaan antibiotik pada kelas 3 bangsal anak RSUP Dr. Kariadi lebih baik dibandingkan dengan non kelas 3. Kesalahan terbanyak pada bangsal kelas 3 adalah dosis penggunaan antibiotik yang tidak tepat, pemberian antibiotik yang terlalu singkat serta penggunaan antibiotik yang lebih mahal dan tidak spesifik. Kesalahan terbanyak pada bangsal non kelas 3 adalah penggunaan antibiotik yang mahal dan tidak spesifik. Terdapat perbedaan kualitas penggunaan antibiotik pada bangsal kelas 3 dan non kelas 3.

Saran

Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya dilakukan dengan studi prospektif dan penilaian rasionalitas penggunaan antibiotik dikaji lebih dalam terutama mengenai keadaan klinis pasien serta adanya hasil laboratorium kultur darah dan urin serta sensitivitas dan resistensi antibiotik yang lebih baik. Penelitian juga dapat dilengkapi dengan hasil anamnesa dan pemeriksaan pasien ketika masuk. Selain itu, sebaiknya dilakukan pelatihan serta pengawasan terhadap penggunaan antibiotik terutama pada pasien anak RSUP Dr. Kariadi secara berkelanjutan di bangsal kelas 3 tentang dosis, lama pemberian, pemilihan antibiotik yang lebih murah dan lebih spesifik. Selain itu pada bangsal non kelas 3 perlu dilakukan pelatihan dan pengawasan tentang pemilihan antibiotik yang lebih murah dan lebih spesifik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. MMDEAH Hapsari, Sp. A (K) dan Dr. dr. Selamat Budijitno, Msi. Med, Sp. B, Sp. B (K) onk yang telah memberikan saran-saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Tidak lupa kepada dr. Helmia Farida, Sp. A, M. Kes dan dr. Ninung Rose DK, Msi. Med, Sp. A (K) selaku ketua penguji dan penguji atas saran yang diberikan. Serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Buku ajar infeksi dan pediatri tropis. Edisi 2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2008.
2. Hadinegoro SR, Garna H, Sumarmo. Buku ajar infeksi dan pediatri tropis IDAI.
3. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI. Pendekatan imunologis berbagai penyakit alergi dan infeksi. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2001.
4. Lestari ES, Severin JA. Antimicrobial resistance in Indonesia prevalence, determinants, and genetic basis. Rotterdam; 2009. p. 11–9.
5. Willemsen, Ina. Groenhuijze A, Boagers D, Stuurman A, Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. 2007;
6. Febiana T. Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotik di Bangsal Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode Agustus-Desember 2011. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012.
7. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Undip / RSUP Dr. Kariadi. Pedoman penggunaan antibiotik pada anak. Edisi 3. Semarang; 2010.
8. Gyssens IC, Van Den Broek PJ, Kullberg B-J, Hekster YA, Van Der Meer JWM. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1992 [cited 2013 Feb 12];30(5):724–7. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/30.5.724>
9. Meer JWM Van Der, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. 2001;7:12–5.
10. Halim F. Perbedaan Penggunaan Antibiotik Sebelum dan Sesudah Pelatihan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2011.
11. Edi Pawitro U, Noorvitry M, Darmowandowo W. Ilmu Penyakit Anak. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2002. p. 1–43.
12. Sidabutar S, Irawan Satari H. Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid pada Anak: Kloramfenikol atau Seftriakson? *Sari Pediatri*. 2010;11(6):434–9.

13. Urbánek, K., Kolář, M., Lovečková, Y., Strojil, J. and Šantavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. 2007; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635342>
14. IDAI Cabang DKI Jakarta. State of The Art: Common Problems in Hospitalized Children. Jakarta; 2011.